

Die Narkose beim Meerschweinchen mit Carfentanyl und Etomidate

Bernadette Oberhuber

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549026_0012

Aus der Chirurgischen Tierklinik der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. vet. Dr. h.c. H. Schebitz

und aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie der
Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel

Die Narkose beim Meerschweinchen mit
Carfentanyl und Etomidate

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Bernadette Oberhuber aus Obersasbach
München 1981

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. J. von Sandersleben

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Schebitz

Korreferent: Prof. Dr. H. Kraft

Tag der Promotion: 24. Juli 1981



I. Vorwort

II. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Die Bedeutung der Veterinärmedizin	2
3. Die Aufgaben der Veterinärmedizin	3
4. Die Organisation der Veterinärmedizin	4
5. Die Ausbildung der Veterinärmediziner	5
6. Die Fortbildung der Veterinärmediziner	6
7. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit anderen Berufsständen	7
8. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Bevölkerung	8
9. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Politik	9
10. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Wirtschaft	10
11. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Wissenschaft	11
12. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Kultur	12
13. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Umwelt	13
14. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Gesellschaft	14
15. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Menschheit	15
16. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Natur	16
17. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Zukunft	17
18. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Welt	18
19. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Menschheit und der Natur	19
20. Die Zusammenarbeit der Veterinärmediziner mit der Menschheit, der Natur und der Zukunft	20

Herrn Dr. med.vet. Dr. med.habil. Wolf Erhardt

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I Einleitung	1
II Literaturstudie	2
1. Tierartliche Besonderheiten der Allgemein- narkose beim Meerschweinchen	2
1a Inhalationsnarkosen	2
1b Injektionsnarkosen	2
2. Carfentanyl	5
2a Chemie und Pharmakologie	5
2b Wirkungsweise in Bezug auf klinische Symptome, Atmung, Kreislauf u. Stoffwechsel	6
3. Etomidate	7
3a Chemie und Pharmakologie	7
3b Wirkungsweise in Bezug auf klinische Symptome, Atmung, Kreislauf u. Stoffwechsel	8
3c Dosis und Wirkung	10
3d Nebenwirkungen	11
3e Biotransformation und Ausscheidung	11
3f Kombinationen mit Etomidate	11
III Eigene Untersuchungen	13
1. Zielsetzung	13
2. Voruntersuchungen zur Dosis - Wirkung	13
2a Carfentanyl	14
2b Etomidate	14
2c Carfentanyl + Etomidate	15
3. Vorbereitungen zu den Untersuchungen der Kreislauf- und Atemparameter	18
4. Meßmethoden	19

	Seite
4a Gemessene Parameter	19
4b Klinische Beobachtungen	20
5. Versuchsanordnung	20
6. Injektionslösung	21
7. Statistische Auswertung	21
8. Ergebnisse	23
8a Carfentanyl	23
8a1 Kreislaufparameter	23
8a2 Atemparameter u. Säure-Basen-Haushalt	24
8b Etomidate	27
8b1 Kreislaufparameter	27
8b2 Atemparameter u. Säure-Basen-Haushalt	27
8c Carfentanyl + Etomidate	31
8c1 Kreislaufparameter	31
8c2 Atemparameter u. Säure-Basen-Haushalt	31
IV Diskussion	40
1. Klinik	40
2. Atmung	41
3. Kreislauf	43
4. Kritische Betrachtung	44
5. Praktische Anwendung	46
V Zusammenfassung	47
VI Summary	48
Literaturverzeichnis	49

I E I N L E I T U N G

Neben seinem Einsatz als Versuchstier in der experimentellen Medizin gewinnt das Meerschweinchen auch als Heimtier in der Kleintierpraxis größere Bedeutung.

Allgemeinnarkosen für chirurgische Eingriffe im Versuchslabor oder in der Praxis sollen für das Meerschweinchen - wie für jedes Tier - mit geringstmöglichem Risiko behaftet sein. Gute Analgesie und Muskelentspannung, große narkotische Breite, keine Exzitation bei der Narkoseeinführung, kurze, exzitationsfreie Aufwachphase und möglichst geringe Nebenwirkungen auf Kreislauf, Atmung und Organsysteme werden gefordert (62). Außerdem sollte, besonders wegen der Auskühlungsgefahr kleiner Individuen, die Anaesthesiedauer möglichst kurz sein.

Auf der Basis vorausgegangener Untersuchungen (14, 15) und parallel durchgeführter Arbeiten beim Hund (21), bei der Ratte (16, 49) und bei der Maus (22) soll in dieser Arbeit die Kombination des kurzwirkenden Analgetikums Carfentanyl (R 33799, Janssen) mit dem kurzwirkenden Hypnotikum Etomidate (R 26490, Janssen) beim Meerschweinchen untersucht und dargestellt werden.

II L I T E R A T U R S T U D I E

1. Tierartliche Besonderheiten der Allgemeinnarkose beim Meerschweinchen.

In der Literatur werden für das Meerschweinchen Inhalations- und Injektionsnarkosen beschrieben.

1a Inhalationsnarkosen

Bei der Inhalationsnarkose mit Methoxyfluran - O₂, die von Green (20), Hoar (27), Merckenschlager (41) und Simmons (52) empfohlen wird, ist nach Hoar (27) eine Praemedikation mit Atropin nicht erforderlich, da nur eine geringgradig gesteigerte Broncho- und Speichelsekretion beobachtet wird. Green (20) dagegen beschreibt verstärkte Bronchosekretion und rät, mit Atropin zu praemedizieren.

Die Inhalationsnarkose mit Äther (46, 62) oder Halothan (62) ist gut steuerbar, sie ist aber wegen der Exzitation in der Einleitungsphase und der geringen Sicherheitsbreite für beide Pharmaka mit Risiko verbunden.

1b Injektionsnarkosen

Die intravenöse Verabreichung von Anaesthetika ist beim Meerschweinchen im Wachzustand aufgrund des Fehlens von gut punktierbaren, oberflächlichen Venen nur schwer durchführbar. Die intramuskuläre oder intraperitoneale Injektionsnarkose ist leicht durchführbar, hat aber den Nachteil, daß sie nur bedingt (Antidota) steuerbar ist. Durch diese Applikationsarten werden individuelle Unterschiede in der Wirkung der Anaesthesieformen noch verstärkt (20).

Als intramuskuläre oder intraperitoneale Anaesthesien werden verschiedene Methoden beschrieben.

Innovar-Vet^R (38, 45, 48, 53, 55, 60, 65), ein Kombinationsneuroleptanalgetikum, das 0,4 mg Fentanyl und 20 mg Droperidol pro ml enthält, wird zur intramuskulären Injektion verwendet. Love (38) bezeichnet eine Dosierung von 0,15 ml/kg als ungenügend, bei höheren Dosierungen ist eine deutliche Atemdepression zu beobachten. Rubright und Thayer (45) empfehlen 0,66 bis 0,88 ml/kg, während Yelnoski und Field (65) bei der zuletzt genannten Dosis deutliche Atemdepression und Tremores beschreiben. Von Schatzmann und Dürr (48) wird unter Hinweis auf die starke Atemdepression und eine lange Sedationsdauer von 3 bis 4 Stunden eine Dosierung von 0,8 ml/kg geraten.

Pentobarbiton (7, 8, 41, 62), Nembutal^R (Abbott) hat nach Untersuchungen von Cannel (7) in einer Dosierung von 37,5 mg/kg intraperitoneal unterschiedliche narkotische Wirkung von 0 - 82 Minuten Dauer, dabei beträgt die Gesamtschlafdauer 2 - 6¹/₂ Stunden. Nach Merckenschlager (41) bewirken 25 mg/kg intraperitoneal eine 90minütige Narkose.

Fentanyl - Diazepam (20) führt in einer Kombination von 2,5 mg Diazepam/kg i.p. und 1 ml Fentanyl/kg i.m. zu guter Analgesie. Dabei kritisiert Green (20) die lange Nachschlafzeit unter Fentanyl - Diazepam - Wirkung.

Ketamin (20, 40, 54, 55, 60, 61), Ketanest^R, Vetalar^R (Parke Davis) bewirkt gute Analgesie und Sedation, der Muskeltonus bleibt jedoch bestehen (20). Mayr (40) empfiehlt eine Dosierung von 100 - 200 mg/kg Ketamin i.m. und weist darauf hin, daß bei zu niedriger Dosierung ausgeprägte Exzitationen auftreten.

Die Kombination von Ketamin und Xylazin (Rompun^R, Bayer) in einer Dosierung von 100 mg Ketamin/kg und 2 mg Xylazin/kg bewirkt eine 20minütige Narkose mit einer Nachschlafdauer von 30 - 60 Minuten (57, 60).

Fluanison - Fentanyl (Hypnorm^R, Janssen) in einer Dosierung von 0,5 - 0,7 ml/tier i.m. führt nach etwa 20 Minuten zu einer Anaesthesie von 45 Minuten Dauer (28, 60). Auch hier kommt es zu einer deutlichen Atemdepression, die aber nach Wasel (60) keine Komplikationen auslöst.

Von Erhardt wird Fluanison - Fentanyl in Kombination mit Metomidate eingesetzt (15).

Die beschriebenen Narkosen beim Meerschweinchen entsprechen nicht immer den Anforderungen an Sicherheit und Dauer. Intensive Untersuchungen und erfolgreiche Anwendung einer Anaesthesiemethode mit Carfentanyl und Etomidate bei Hund (21), Ratte (16, 49) und Maus (22) legten es nahe, diese Kombinationsnarkose auch für das Meerschweinchen zu untersuchen.

2. Carfentanyl

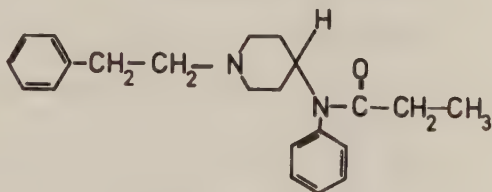
2a Chemie und Pharmakologie

Carfentanyl (R 33799) ist ein carboxyliertes Fentanyl (R 4263) mit der Bezeichnung Methyl-1-phenethyl-4-(N-phenyl-propionamido) isonipecotate-citrate und mit der chemischen Formel $C_{24}H_{30}N_2O_3 \cdot C_6H_8O_7$. Die Strukturformel ist vergleichend zur Strukturformel des Fentanyl dargestellt:

F E N T A N Y L

(R 4263)

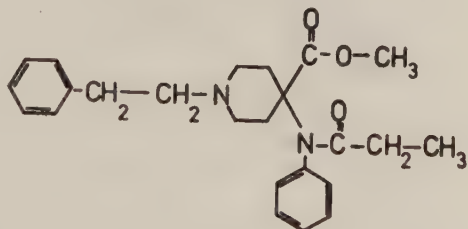
$C_{22}H_{28}N_2O$



C A R F E N T A N Y L

(R 33799)

$C_{24}H_{30}N_2O_3$



Carfentanyl wurde 1974 von Janssen Pharmaceutica (Beerse/Belgien) synthetisiert.

Es hat ein Molekulargewicht von 586,64. Das beige-weiße Pulver wurde, gelöst in aqua pro inj., in einer Konzentration von $2\mu g/ml$ 1976 von Janssen Pharmaceutica (Beerse/Belgien) eingesetzt und als kurzwirkendes, morphin-ähnliches Analgetikum, das dem Fentanyl ähnliche Wirkung hat, beschrieben (33).

2b Wirkungsweise in Bezug auf klinische Symptome,
Atmung, Kreislauf und Stoffwechsel.

Bisher liegen über den Einsatz von Carfentanyl allein wenige Arbeiten vor. Von Scholz (49) wurde es bei der Ratte in einer Dosierung von $3\mu\text{g/kg}$ angewandt. Etwa 30 Minuten nach der intramuskulären Injektion entsteht eine statistisch hochsignifikante Atemdepression, die jedoch keine Beatmung notwendig macht. 60 Minuten nach der Injektion von Carfentanyl ist die Atemdepression wieder einer vollständig normalen Atmung gewichen. Unter der genannten Dosierung kann keine deutliche Sedation, wohl aber gute Analgesie beobachtet werden (49).

Hofmeyr (29) und De Vos (59) setzen Carfentanyl ohne Zusatz eines Hypnotikums zur Betäubung von Wildtieren ein und beschreiben Analgesie und Sedation als zufriedenstellend. Nach Marsboom (39) tritt der sedierende Effekt von Carfentanyl erst bei Dosierungen auf, die höher als die analgetisch wirksame Dosis sind.

Angaben über Dosis-Wirkung, Nebenwirkungen, Bio-transformation und Ausscheidung liegen derzeit nicht vor.

Beim Vergleich von Fentanyl und Carfentanyl stellt Scholz (49) fest, daß Carfentanyl 20mal stärker ist als Fentanyl in Bezug auf die analgetische Wirkung.

Die Wirkung von Carfentanyl kann durch die üblichen Morphinantagonisten aufgehoben werden (49).

3. Etomidate

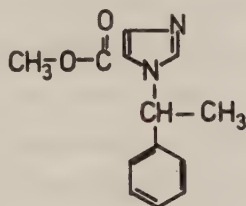
3a Chemie und Pharmakologie

Etomidate (R 26490) ist ein äthyliertes Metomidate (R 7315) mit der chemischen Bezeichnung R-(+)-ethyl-1-(α -methyl-benzyl)-1-H-Imidazole-5-carboxylat und der Formel $C_{14}H_{16}N_2O_2$. Die Strukturformel ist vergleichend zur Strukturformel des Metomidate dargestellt:

M E T O M I D A T E

(R 7315)

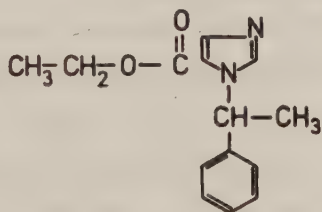
$C_{13}H_{14}N_2O_2$



E T O M I D A T E

(R 26490)

$C_{14}H_{16}N_2O_2$



Etomidate wurde 1965 von Janssen Pharmaceutica (Beerse/ Belgien) synthetisiert(31, 32).

Es hat ein Molekulargewicht von 342,36. Es gehört zu den barbituratfreien, kurzwirkenden Hypnotika.

3b Wirkungsweise in Bezug auf klinische Symptome, Atmung, Kreislauf und Stoffwechsel.

Untersuchungen von Baiker-Heberlein et al. (3) an Katzen ergaben, daß die Wirkung des Kurzhypnotikums Etomidate auf einer zentralnervösen Beeinflussung in Form einer Hemmung der Funktion von Hirnstamm bzw. *Formatio reticularis* beruht. Beobachtungen von Doenicke et al. (11) beim Menschen zeigten im EEG unterschiedliche Veränderungen mit zum Teil motorischer Hyperaktivität. Schomburg et al. (50, 51) fanden bei Untersuchungen an der Katze ebenfalls eine ketaminähnliche, dämpfende Wirkung auf die Funktion von Hirnstamm bzw. *Formatio reticularis*.

Etomidate bewirkt nach Tarnow et al. (56) in der Niere eine geringgradige Minderung der Durchblutung, beeinflusst jedoch nicht die Nierenfunktion.

Götz (19) wies an isolierten, perfundierten Rattenlebern nach, daß Etomidate, wie Fentanyl und Droperidol, ein potentieller Atmungskettenhemmer ist und die Umschaltung von Gluco- auf Lactogenese bewirken kann. Zu diesem Effekt kommt es nicht bei Wirkstoffkonzentrationen, die unter Narkosebedingungen anzutreffen sind.

Nach Doenicke et al. (9) verursacht Etomidate beim Menschen in einer Dosierung von 0,15 mg/kg minimale Veränderungen im Säure - Basen - Haushalt des arteriellen Blutes, die schnell wieder in den Normalbereich zurückkehren. Ähnlich verhält sich der Sauerstoffpartialdruck, der konstant bleibt und nur in der Aufwachphase durch geringgradige Hyperventilation ansteigen kann.

Doenicke et al. (9, 12) und Hempelmann et al. (23, 24) fanden bei Untersuchungen am Menschen, daß Etomidate die Atmung und den Kreislauf wenig belastet. Etomidate verursacht keinen Blutdruckabfall und nur geringgradige Atemdepression (42), die meist keine assistierte Beatmung erforderlich macht (9).

Kettler et al. (36) wiesen bei Untersuchungen am Menschen nach, daß der Sauerstoffverbrauch des Myokards nach der Injektion von 0,1 - 1,6 mg/kg Etomidate keine signifikante Änderung erfährt und minimal ansteigt. Kontraktilität und Schlagvolumen werden nicht beeinflusst, jedoch wird eine Frequenzzunahme beobachtet, die mit der Anpassung der kardialen Schlagfunktion an eine direkte periphere vasodilatierende Wirkung von Etomidate begründet wird.

Downing et al. (13) setzten Etomidate zur Narkoseeinleitung für die Sectio Caesarea ein und stellten fest, daß die Neugeborenen von mit Etomidate "behandelten" Müttern im Vergleich zu Thiopenton - narkotisierten weniger belastet waren, was sich klinisch in Form der sofort einsetzenden Spontanatmung der Neugeborenen zeigte.

Doenicke et al. (10) stellten bei Etomidate nach intravenöser Injektion fest, daß es nicht - wie es bei anderen i.v.-Hypnotika beobachtet wird - zu einer Histaminausschüttung kommt.

Die günstigen Herz - Kreislauf - Eigenschaften von Etomidate lassen es für die Narkoseeinleitung - selbst bei myokardial und pulmonal vorgeschädigten Patienten -

geeignet erscheinen (6, 36, 63).

Etomidate ist gegenüber anderen Pharmaka zur Kurz-narkose dem barbiturathaltigen Methohexital vergleichbar, das ebenfalls nur geringgradige Kreislaufveränderungen verursacht (37).

3c Dosis und Wirkung

Nach Untersuchungsergebnissen beim Menschen von Doenicke et al. (9) entspricht Etomidate in seiner klinischen Wirkung in einer Dosierung von 0,15 mg/kg der Dosis von 1,5 mg/kg Methohexital oder 5,0 mg/kg Propanidid.

Weymar et al. (63) setzen Etomidate beim Hund in Dosierungen von 0,1 - 1,6 mg/kg ein. 0,4 mg/kg intravenös führt zu Somnolenz, nach 5 Minuten versucht der Hund aufzustehen. Nach 0,8 mg/kg i.v. tritt ein 5-minütiger Schlafzustand ein, 10 Minuten nach der Injektion steht der Hund wieder auf. Unmittelbar nach der intravenösen Injektion werden Herzfrequenzsteigerung, geringgradig ansteigendes Schlagvolumen, ansteigendes Herzzeitvolumen und geringgradiger arterieller Blutdruckabfall beobachtet.

Mit 1,25 - 2,5 mg/kg Etomidate i.v. wird beim Hund eine Schlafdauer erreicht, die der nach 10 mg/kg Methohexital oder 50 mg/kg Propanidid entspricht (30, 64). Baiker-Heberlein et al. (3) empfehlen 0,125 - 4,0 mg/kg Etomidate bei der Katze.

Scholz (49) beobachtete bei der Ratte nach 15 mg/kg Etomidate tiefe Sedation mit Bewußtlosigkeit und Muskelrelaxation, jedoch ohne Analgesie. Der Stellreflex

ist bis 55 Minuten nach der intramuskulären Injektion aufgehoben.

3d Nebenwirkungen

Kettler et al. (36) lehnen Etomidate als ausschließliche Medikation beim Menschen ab, da Myoklonien und Abwehrbewegungen beobachtet werden und keine zufriedenstellende Analgesie erreicht wird. Es wird die Kombination mit analgetisch wirksamen Pharmaka, z.B. Fentanyl, geraten (24).

3e Biotransformation und Ausscheidung

Etomidate wird im Serum und in der Leber durch Hydrolyse des Esters zu (R)-(+)-1-(phenyl-ethyl)-1H-Imidazole-5-Carboxylsäure abgebaut und nach oxidativer N-Dealkylierung über den Harn ausgeschieden (18).

Heycants (25, 26) bezeichnet die Stoffwechselprodukte des Etomidate - Abbaues als pharmakologisch inert.

In der Leber kommt es aufgrund der rasch ablaufenden Hydrolyse auch bei wiederholten Injektionen nicht zu einer kumulativen Wirkung (35).

3f Kombinationen mit Etomidate

Erhardt et al. (14) beschreiben die Kombination von Etomidate mit Fentanyl beim Hund in einer Dosierung von 1 mg/kg Etomidate und 0,005 mg/kg Fentanyl langsam intravenös. 90 - 100 Sekunden nach Beginn der intravenösen Injektion wird ohne Exzitation die volle Wirksamkeit für 5 - 8 Minuten in operationstüchtiger Analgesie erreicht. 7 - 12 Minuten später machen die Hunde bereits wieder Aufstehversuche.

Hamp (21) setzt Etomidate kombiniert mit Carfentanyl

beim Hund ein. 15 Minuten vor der intravenösen Injektion von 0, 25 μ g/kg Carfentanyl und 1 mg/kg Etomidate wird eine Praemedikation mit 0,3 mg/kg Dehydrbenzperidol intramuskulär vorgenommen, da festgestellt wurde, daß einige Hunde (besonders nervöse und temperamentvolle Tiere) bei der intravenösen Injektion von Carfentanyl - Etomidate ohne Praemedikation Exzitation zeigten.

Auch beim Hund kommt es zu einer Atemdepression, die größer ist als unter Fentanyl - Etomidate (21).

Scholz (49) wendet Etomidate in Kombination mit Carfentanyl bei der Ratte an. Dabei entsteht bei einer Dosierung von 3,0 μ g/kg Carfentanyl und 15 mg/kg Etomidate gute Analgesie mit Muskelrelaxation und tiefer Bewußtlosigkeit. Es wird eine deutliche Atemdepression beobachtet, die jedoch keine assistierte Beatmung notwendig macht. Herz- und Kreislaufsystem werden nur geringgradig beeinflusst, wobei es zur Verlangsamung der Herzfrequenz und zu Absinken des arteriellen Blutdruckes kommt (49).

Die Anwendung von Carfentanyl und Etomidate beim Kaninchen i.m. oder i.v. hat sich nicht bewährt, da es zu schwersten Exzitationserscheinungen und Streckkrämpfen und in diesen Stadien auch zu Todesfällen kommt (Erhardt W.:Pers. Mitteilung).

Die Anwendung der Kombination von Carfentanyl und Etomidate bei der Maus zeigt nach zur Zeit laufenden Untersuchungen von Hebestedt (22) klinisch ausgezeichnete Ergebnisse.

III EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, eine Anaesthesiemethode für Meerschweinchen auszuarbeiten, deren Wirkung, besonders in Bezug auf die Nachschlafzeit, kürzer als die der bisher angewandten Narkosen ist, die gute Analgesie und Muskelrelaxation gewährleistet, und die dabei Atmung, Herz, Kreislauf und Organsysteme wenig beeinträchtigt. Die Aufwachphase soll kurz und exzitationsfrei sein.

Die Kombination des kurzwirkenden Analgetikums Carfentanyl (R 33799) mit dem kurzwirkenden Hypnotikum Etomidate (R 26490) soll nach guten Versuchsergebnissen beim Hund (21), bei der Ratte (16, 49) und bei der Maus (22) auch für das Meerschweinchen Anwendung finden.

2. Voruntersuchungen zur Dosis - Wirkung (Vgl. Tab. 1)

Um eine für das Meerschweinchen geeignete Dosierung der Kombinationsnarkose von Carfentanyl und Etomidate zu finden, werden in einer ersten Versuchsreihe verschiedene Dosierungen von Carfentanyl allein, von Etomidate allein und dann miteinander kombiniert untersucht. Dabei werden die klinischen Reaktionen, Lidreflex, Stellreflex, Zwischenzehenreflex, Abwehr- und Schmerzreaktionen (Hautinzision, Nadelstich) beobachtet. Blutgasanalyse sowie Messungen von Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz werden bei den Dosis-Wirkungs-Untersuchungen nicht durchgeführt. Für jede Dosierung werden jeweils 4 Meerschweinchen eingesetzt.

2a Carfentanyl

0,002 mg/kg Carfentanyl: Die Tiere sind nicht sediert, sie reagieren heftig auf akustische und optische Reize, Muskelrelaxation und Analgesie fehlen fast gänzlich.

0,004 mg/kg Carfentanyl: 8 - 10 Minuten nach der Injektion sind die Tiere schwach sediert, der Stellreflex bleibt erhalten. Für 20 - 25 Minuten tritt gute Analgesie ein, der Muskeltonus bleibt bestehen. Nach 45 - 50 Minuten haben sich die Tiere erholt.

0,008 mg/kg Carfentanyl: 7 - 10 Minuten nach der Injektion sind die Tiere mäßig sediert, Muskeltonus und Stellreflex sind nicht aufgehoben. Für 35 - 40 Minuten tritt gute Analgesie ein, nach 60 Minuten reagieren die Tiere wieder deutlich, nach 2 Stunden verhalten sie sich wieder wie vor der Injektion.

2b Etomidate

10 mg/kg Etomidate: 5 - 8 Minuten nach der Injektion ist deutliche Somnolenz zu beobachten, die Tiere sind jedoch geräuschempfindlich, der Stellreflex ist nicht aufgehoben und es sind Schmerzreaktionen auslösbar. Nach 20 - 25 Minuten sitzen die Tiere aufmerksam, nach 40 Minuten verhalten sie sich wie vor der Injektion.

20 mg/kg Etomidate: 5 - 8 Minuten nach der Injektion sind die Tiere somnolent, nach 10 - 12 Minuten lassen sie sich in Seiten- oder Rückenlage bringen, der Stellreflex ist aufgehoben, die Muskelrelaxation ist mäßig. Es tritt keine ausreichende Analgesie ein. Nach 30 Minuten sind Muskeltonus und Stellreflex wieder vorhanden, nach 45 - 50 Minuten verhalten sich die Tiere wieder wie

vor der Injektion.

40 mg/kg Etomidate: 5 - 8 Minuten nach der Injektion sind die Tiere deutlich somnolent, nach 10 Minuten liegen sie in tiefer Bewußtlosigkeit, ohne Lidreflex in Seiten- oder Rückenlage. Das Stadium der chirurgischen Toleranz wird nicht erreicht, da keine genügende Analgesie gegeben ist. Nach 70 - 80 Minuten ist der Stellreflex wieder zu beobachten, die Tiere sind noch deutlich sediert und verhalten sich erst 3 - 3¹/₂ Stunden nach der Injektion wieder wie davor.

2c Carfentanyl + Etomidate

0,002 mg/kg Carfentanyl + 10 mg/kg Etomidate: Nach 5 - 8 Minuten sind die Tiere mäßig sediert, zeigen aber deutliche Schmerzreaktion. Der Stellreflex ist nicht aufgehoben, ebenso bleibt der Muskeltonus erhalten. Nach 45 Minuten verhalten sich die Tiere wie vor der Injektion.

0,004 mg/kg Carfentanyl + 20 mg/kg Etomidate: Nach 5 - 8 Minuten sind die Tiere somnolent, nach 10 Minuten lassen sie sich in Seiten- oder Rückenlage bringen, der Stellreflex ist aufgehoben. Muskelentspannung und Analgesie sind gut. Für 20 - 25 Minuten tritt das Stadium der chirurgischen Toleranz ein. Nach 60 Minuten sind die Tiere wach, nach weiteren 30 Minuten verhalten sie sich wie vor der Injektion.

0,008 mg/kg Carfentanyl + 40 mg/kg Etomidate : Nach 5 - 8 Minuten sind die Tiere somnolent und nach 10 Minuten lassen sie sich in Seiten- oder Rückenlage bringen, Stellreflex und Muskeltonus sind aufgehoben. Für 4 Stun-

den liegen sie in tiefer Bewußtlosigkeit und erholen sich erst nach 6 - 7 Stunden.

0,016 mg/kg Carfentanyl + 80 mg/kg Etomidate : Bei dieser Dosierung, die vierfache der effektiven Dosis, starb die Hälfte der Tiere nach 30 - 40 Minuten. Die überlebenden Tiere lagen für 7 Stunden reaktionslos in tiefer Narkose und erholten sich nur langsam. Am Abend des Versuchstages, 12 Stunden nach der Injektion, verhalten sich die Tiere wieder aufmerksam und schreckhaft wie vorher.

In Tabelle 1 sind die verschiedenen Dosierungen und ihre Wirkung dargestellt.

Tabelle 1

Dosis und Wirkung von Carfantanyl, Etomidate und Carfantanyl + Etomidate beim Meerschweinchen

•Gabeform	Muskel- relaxation	Analgesie	Schlaf- dauer	Chirurg.- "Toleranz"	Erholung	Letalität
Carfantanyl	-	-	-	-	20min	-
0,002 mg/kg	(+)	++	-	(+)	45min	-
0,004 mg/kg	+	++	(+)	(+)	2 Std.	-
0,008 mg/kg						
Etomidate						
10 mg/kg	+	-	-	-	40 min	-
20 mg/kg	++	-	30 min	-	50 min	-
40 mg/kg	++	-	70 min	-	3 Std.	-
Carfantanyl + Etomidate						
0,002 mg/kg C +10 mg/kg E	+	-	-	-	45 min	-
0,004 mg/kg C +20 mg/kg E	++	++	60 min	25 min	90 min	-
0,008 mg/kg C +40 mg/kg E	++	++	5 Std.	4 Std.	7 Std	-
0,016 mg/kg C +80 mg/kg E	++	++	9 Std	7 Std.	12 Std.	50 %

- = fehlt, (+) = schwach, + = mäßig, ++ = gut

3. Vorbereitungen zu den Untersuchungen der Kreislauf- und Atemparameter.

5 Stunden vor Versuchsbeginn werden den Tieren unter Halothan - Sauerstoff - Inhalationsnarkose mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte PVC - Katheter (Braun - Melsungen, Venen - Katheter Nr. 1) in die rechte Arteria carotis eingeführt und vernäht. Die freien, verschlossenen Katheterenden werden an der rechten Halsseite und auf dem Rücken mit Knopfheften an die Haut fixiert. Anschließend werden die Meerschweinchen bis zum Versuchsbeginn einzeln in Spezialkäfige gesetzt, um ein Herausreißen oder Abbeißen der Katheter zu verhindern.

Aufgrund der hohen Streßanfälligkeit der Meerschweinchen (34) durch ungewohnte Umgebung und Geräusche, die zu unbrauchbaren Meßergebnissen führen kann, werden die Tiere unmittelbar nach der Vorbereitungsoperation in den Versuchsraum gebracht und dort bis zum Versuchsbeginn möglichst wenig durch Manipulationen am Tier oder in unmittelbarer Umgebung irritiert.

Um der in der Narkose erfolgenden Auskühlung der Meerschweinchen vorzubeugen, wird eine Rotlicht-Lampe über dem Käfig installiert.

Die für die Versuche eingesetzten Meerschweinchen haben ein Körpergewicht von 600 - 800 Gramm.

4. Meßmethoden

4a Gemessene Parameter

Folgende Parameter werden gemessen und statistisch ausgewertet:

- mittlerer arterieller Blutdruck	Pa mean (mm Hg)
- Herzfrequenz	HF ($\frac{1}{\text{min}}$)
- Atemfrequenz	AF ($\frac{1}{\text{min}}$)
- arterieller Sauerstoffpartialdruck	Pa O ₂ (mm Hg)
- arterieller Kohlendioxidpartialdruck	Pa CO ₂ (mm Hg)
- arterielle Wasserstoffionen-Konz.	pHa ($-\log[\text{H}^+]$)
- arterielles Bikarbonat	HCO ₃ ⁻ a (mmol/l)
- arterieller Base Excess	BEa (mmol/l)
- Hämatokrit	HKa (%)

Der mittlere arterielle Blutdruck wird über einen Druckaufnehmer (Fa. Schwarzer & Co., München), die Herzfrequenz mittels eines Cardiac - Rate - Monitors (Fa. Schwarzer & Co., München) gemessen.

Die Atemfrequenz wird ausgezählt. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck, der arterielle Kohlendioxidpartialdruck, die arterielle Wasserstoffionenkonzentration, das arterielle Bikarbonat und der arterielle Base Excess des über den Carotis - Katheter entnommenen Blutes werden in einem Blutgasanalysegerät (JL 213 Blood Gas Analyzer, Fa. Instrumentation Laboratory) gemessen.

Der Hämatokrit wird nach Zentrifugieren des Blutes in Kapillarröhrchen (Clay Adams Autocrit) abgelesen.

4b Klinische Beobachtungen

Neben den technisch zu messenden Werten werden folgende klinische Reaktionen beobachtet und ausgewertet:

- Stellreflex
- Muskelrelaxation
- Lidreflex
- Zwischenzehenreflex
- Schmerzreaktionen (Hautinzision, Nadelstich)
- Chirurgische Toleranz
- Gesamtschlafdauer
- Zeit bis zur Erholung (Verhalten wie vor der Injektion)

5. Versuchsanordnung

Der Carotis - Katheter wird, ohne das Meerschweinchen aus dem Käfig zu nehmen, an den Druckaufnehmer angeschlossen.

Für den Wachwert werden der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz abgelesen, die Atemfrequenz wird ausgezählt.

Mit einer heparinisierten Einmalspritze werden 0,5 ml Blut für die Bestimmung der Wachwerte der Blutgasanalyse entnommen.

Vor der Injektion werden die Tiere den einzelnen Versuchsgruppen zufällig zugeordnet. Es werde drei Versuchsgruppen gebildet:

- Gruppe A : 0,004 mg/kg Carfentanyl (n = 6)
- Gruppe B : 20 mg/kg Etomidate (n = 6)
- Gruppe C : 0,004 mg/kg Carfentanyl
+ 20 mg/kg Etomidate (n = 8)

5 Minuten nach den Wachwertmessungen erfolgt die

intramuskuläre Injektion des Narkotikums in die
Mm. semitendineus und semimembranaceus.

Dann werden nach 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65 und
90 Minuten die weiteren Messungen durchgeführt und
jeweils 0,5 ml Blut zur Blutgasanalyse entnommen. Das
Blut kommt nach jeder Entnahme unmittelbar zur Analyse,
bzw. wird in Kapillarröhrchen zentrifugiert und ausge-
wertet.

An einem Versuchstag wird wegen der Aufwendigkeit der
Kreislauf- und Atemparameter - Untersuchungen nur 1 Tier
geprüft.

Am Abend des Versuchstages werden die Tiere euthanasiert.

6. Injektionslösung

Da die im Handel befindliche Etomidate - Base - Lö-
sung (R16659 , Hypnomidate^R, Janssen) mit 2 mg/ml zu
schwach konzentriert ist, bzw. zu große Mengen injiziert
werden müßten, werden 10 mg Etomidate - Sulfat - Pulver
(R 26490 , Janssen) in 1 ml Carfentanyl - Lösung ge-
löst. Das entspricht 7,13 mg der Etomidate - Base. Der
pH - Wert der Carfentanyl - Etomidate - Lösung ist 3,03.

Für jeden Versuch wird die erforderliche Menge der
Lösung frisch zubereitet.

7. Statistische Auswertung

Für die Erstellung der Tabellen und Graphiken werden
die Versuchsergebnisse mittels des Varian V - 73 Pro-
zessrechners ausgewertet.

Es werden die Kennwerte errechnet:

$$- \bar{x} \text{ (Mittelwert)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1} x_i$$

$$- \text{SD (Standardabweichung)} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$- \text{SE (Standardfehler)} = \frac{\text{SD}}{\sqrt{n}}$$

Um einen statistisch zu sichernden Unterschied zwischen zwei Mittelwerten ($\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$) festzustellen, werden gemäß dem Student - t - Test als Prüfgröße die t - Werte berechnet.

$$- t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\text{SD}_{\bar{x}_1}^2 + \text{SD}_{\bar{x}_2}^2}}$$

$$- \text{SD}_{\bar{x}_1}^2 = \frac{\text{SD}_1^2}{n_1}$$

$$- \text{SD}_{\bar{x}_2}^2 = \frac{\text{SD}_2^2}{n_2}$$

Die Mittelwerte zu den Zeitpunkten +5, +15, +25, +35, +45, +55, + 65 und +90 Minuten werden mit dem Mittelwert des Vorwertes (-5 min) verglichen.

In den graphischen Darstellungen werden die Mittelwerte ($\bar{x}$) der zu diesen Zeitpunkten gemessenen Werte aufgezeichnet. Dabei werden die Wachwerte aller drei Gruppen (n=20) zusammengezogen und ein Mittelwert gebildet, da die Gruppen erst nach Abnahme der Wachwerte randomisiert wurden. (Vgl. Tab. 5)

Für die statistische Auswertung, bei der ein gepaarter Test verwendet wurde, mußten allerdings die

zugehörigen Wachwerte mit den jeweiligen Narkosewerten der randomisiert den Gruppen zugeordneten Tiere verglichen werden (Gruppe A und Gruppe B : $n=6$, Gruppe C : $n=8$).

Es werden signifikante Unterschiede (errechneter t - Wert $\geq$ theoretischer t - Wert für 95% Wahrscheinlichkeit : $p \leq 0,05$) mit * gekennzeichnet. Hochsignifikante Unterschiede (errechneter t - Wert $\geq$ theoretischer t - Wert für 99% Wahrscheinlichkeit: $p \leq 0,01$) werden mit ** gekennzeichnet.(Vgl. Tab. 2, 3, 4)

8. Ergebnisse

Alle Tiere verhalten sich 5 Stunden nach der Vorbereitungsoperation (Kanülierung der Arteria carotis unter Halothan - Sauerstoff - Narkose) in ihrem Käfig aufmerksam, schreckhaft und fluchtstrebend wie vor der Kanülierung.

8a Gruppe A : 0,004 mg/kg Carfentanyl

8 - 10 Minuten nach der Injektion sind die Tiere schwach sediert, der Stellreflex ist nicht aufgehoben, der Muskeltonus bleibt bestehen. Es tritt für 20 Minuten gute Analgesie ein. Nach 45 - 50 Minuten werden die Tiere wach und 60 Minuten nach der Injektion verhalten sie sich wieder wie vorher. Während der gesamten Versuchszeit reagieren sie auf akustische Reize und es sind Abwehrbewegungen zu beobachten.

8a 1 : Kreislaufparameter (Vgl. Tab.2, Abb. 1)

Die Herzfrequenz fällt 25 Minuten nach der Injektion hochsignifikant im Vergleich zum Wachwert von 283/min auf 263/min und steigt dann kontinuierlich bis Ver-

suchsende, 45 min p.i. ist sie bei 275/min und 90 min p.i. bei 296/min.

Der mittlere arterielle Blutdruck im Wachwert beträgt 69 mmHg. Er steigt 15 min p.i. signifikant auf 84 mmHg an und zur 25. min hochsignifikant auf 85 mmHg. Bis 90 min p.i. sinkt er auf 79 mmHg, bleibt aber bis 65 min p.i. - hier liegt er bei 82 mmHg - signifikant über dem Wachwert.

8a 2 : Atemparameter und Säure - Basen - Haushalt

(Vgl. Tab.2, Abb. 2 und 3)

Die Atemfrequenz verändert sich während der gesamten Versuchszeit nicht signifikant. Sie beträgt im Wachwert 78/min und sinkt dann bis 25 min p.i. auf 69/min. 45 min p.i. steigt die Atemfrequenz bis Versuchsende kontinuierlich und liegt mit 76/min zur 65. min und mit 79/min zur 90. min im Bereich des Wachwertes.

Pa O₂ und Pa CO₂: Der arterielle Sauerstoffpartialdruck im Wachwert beträgt 79,6 mmHg. Bis 35 min p.i. fällt er kontinuierlich und liegt zu diesem Zeitpunkt mit 72,0 mmHg signifikant unter dem Wachwert. Bis zum Versuchsende steigt der Pa O₂ wieder an und beträgt 65 min p.i. 78,8 mmHg, er liegt damit nahe dem Wachwert.

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck im Wachwert beträgt 35,5 mmHg und verändert sich während der gesamten Versuchszeit nicht signifikant. Er steigt bis zur 25. min geringgradig auf 38,2 mmHg an und fällt dann bis zum Versuchsende kontinuierlich bis auf 32,5 mmHg.

pH a, HCO_3^- a, BE a : Die arterielle Wasserstoff-
ionenkonzentration liegt im Vorwert bei 7,422 und
verändert sich bis Versuchsende nicht signifikant.
Zum Zeitpunkt +5 min ist der niedrigste pH-Wert mit
7,385 erreicht, zum Zeitpunkt +45 min der höchste
mit 7,450. Bis 90 min p.i. sinkt der pH a gering-
gradig auf 7,447.

Das arterielle Bikarbonat erfährt wie der pH a keine
signifikante Veränderung. Im Vorwert beträgt der Wert
des HCO_3^- a 23,2 mmol/l. 5 min p.i. sinkt er auf 23,7 mmol/l.
Zur 90. min p.i. liegt er bei 21,8 mmol/l.

Der arterielle Base Excess ändert sich wie pH a und
 HCO_3^- a nicht signifikant. Er beträgt im Vorwert -1,09 mmol/l,
5 min p.i. ist er mit -1,9 mmol/l am niedrigsten, steigt
dann geringgradig bis 55 min p.i. auf -0,3 mmol/l an
und fällt bis Versuchsende auf -1,3 mmol/l.

Der Hämatokrit, der zu den Zeitpunkten -5, +65 und
+90 Minuten bestimmt wird, sinkt von 39% im Vorwert
nicht signifikant auf 37% nach 65 Minuten und 35,5%
nach 90 Minuten. (Vgl. Tab. 6)

Tabelle 2
Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardfehler (SE) der Kreislauf-
und Atemparameter nach 0,004 mg/kg Carfantanyl
($\bar{x}_{n=6} \pm SE$)

min	Pa mean mmHg	HP $\frac{1}{\text{min}}$	AV $\frac{1}{\text{min}}$	Pa O ₂ mmHg	Pa CO ₂ mmHg	HCO ₃ ⁻ a mmol/l	pH a -log H ⁺	BE a mmol/l
-	69,5 $\pm 2,5$	283 ± 16	78 $\pm 3,8$	79,6 $\pm 4,9$	35,5 $\pm 2,4$	23,2 $\pm 1,7$	7,422 $\pm 0,022$	-1,09 $\pm 2,04$
+5	75 $\pm 3,3$	283 ± 16	72 ± 3	70,8 $\pm 8,2$	37,6 $\pm 2,9$	21,9 $\pm 1,6$	7,385 $\pm 0,023$	-1,9 $\pm 1,8$
+15	84 $\pm 3,0$	280 ± 20	72 ± 3	71,3 $\pm 7,3$	37,9 $\pm 3,0$	22,9 $\pm 1,2$	7,436 $\pm 0,028$	-1,0 $\pm 1,3$
+25	85 $\pm 2,2$	263 ± 20	69 ± 5	72,3 $\pm 6,2$	38,2 $\pm 2,9$	22,9 $\pm 0,8$	7,407 $\pm 0,025$	-1,0 $\pm 0,9$
+35	83 $\pm 2,2$	270 ± 18	70 ± 5	72,0 $\pm 4,9$	37,6 $\pm 2,6$	23,7 $\pm 0,79$	7,422 $\pm 0,021$	-0,6 $\pm 0,9$
+45	84 $\pm 2,7$	275 ± 15	69 ± 4	82,5 $\pm 5,2$	34,6 $\pm 2,1$	23,3 $\pm 0,8$	7,450 $\pm 0,018$	-0,3 $\pm 1,1$
+55	81 $\pm 2,1$	298 ± 2	72 ± 4	76,8 $\pm 3,4$	34,0 $\pm 1,6$	23,3 $\pm 0,8$	7,438 $\pm 0,022$	-0,3 $\pm 0,9$
+65	82 ± 3	298 ± 2	76 ± 4	78,6 $\pm 2,3$	31,5 $\pm 1,8$	23,3 $\pm 1,0$	7,450 $\pm 0,028$	-0,6 $\pm 1,1$
+90	79 $\pm 3,3$	296 ± 3	79 ± 4	77,0 $\pm 3,2$	32,5 $\pm 1,8$	21,8 $\pm 1,1$	7,447 $\pm 0,022$	-1,3 $\pm 1,1$

8b Gruppe B : 20 mg/kg Etomidate

5 - 8 Minuten nach der Injektion sind die Tiere somnolent, nach 10 Minuten ist der Stellreflex aufgehoben, die Tiere lassen sich in Seiten- oder Rückenlage bringen. Das Stadium der chirurgischen Toleranz wird nicht erreicht, da die Analgesie fehlt. Nach 30 Minuten ist wieder der Stellreflex zu beobachten, nach 50 Minuten sitzen die Tiere wieder und verhalten sich wie vor der Injektion.

8b 1 : Kreislaufparameter (Tab.3, Abb. 1)

Die Herzfrequenz erfährt unter Etomidate-Wirkung keine signifikante Änderung. Sie beträgt im Wachwert 261/min, fällt bis zur 55. min geringgradig auf 230/min und ist bei Versuchsende bei 255/min.

Der mittlere arterielle Blutdruck fällt unter Etomidate signifikant vom Vorwert, 65 mmHg, zur 25. min auf 58 mmHg bis zur 55. min auf 53 mmHg. Bis zum Versuchsende steigt der Pa mean wieder auf 59 mmHg an.

8b 2 : Atemparameter und Säure - Basen - Haushalt

(Vgl. Tab.3, Abb. 2 und 3)

Die Atemfrequenz erfährt während der gesamten Versuchsdauer keine signifikante Änderung. Sie beträgt im Wachwert 59/min und ist 25 min p.i. mit 42/min am niedrigsten. Mit der 55. min beträgt sie 51/min und steigt bis zum Versuchsende auf 54/min an.

Pa O₂ und Pa CO₂: Der arterielle Sauerstoffpartialdruck beträgt im Vorwert 71,5 mmHg und steigt zunächst nicht signifikant 5 min p.i. auf 75,5 mmHg an. Zum Zeitpunkt +15 min beträgt er 74,6 mmHg und steigt

dann nicht signifikant bis 45 min p.i. auf 83,8 mmHg an. Bei Versuchsende liegt der Wert des Pa O_2 mit 87,3 mmHg signifikant über dem Vorwert.

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck verändert sich während der gesamten Versuchszeit nicht signifikant. Der Vorwert beträgt 36,7 mmHg, 5 min p.i. steigt er auf 39,2 mmHg an und fällt dann geringgradig bis zur 35. min auf 36,0 mmHg. Nach einem geringgradigen Anstieg bis zur 55. min auf 37,5 mmHg fällt der Pa CO_2 bis zum Versuchsende wieder auf 34,6 mmHg und liegt damit unter dem Wachwert.

pH a, HCO_3^- a, BE a : Die arterielle Wasserstoffionenkonzentration verändert sich unter Etomidate nicht signifikant. Im Vorwert beträgt sie 7,425, fällt zur 5. min p.i. geringgradig auf 7,407 und steigt dann kontinuierlich bis 45 min p.i. auf 7,445 an. 55 min p.i. fällt der pHa nochmals geringgradig auf 7,428 und steigt dann bis zum Versuchsende auf 7,449 an.

Das arterielle Bikarbonat beträgt im Wachwert 23,0 mmol/l. 5 min p.i. ist es geringgradig erhöht und liegt bei 23,7 mmol/l. Nach nicht signifikantem Absinken auf 23,0 mmol/l zur 15. min p.i. steigt es kontinuierlich an und ist 45 min p.i. mit 24,7 mmol/l signifikant über dem Vorwert. Bis Versuchsende fällt es wieder geringgradig ab und ist 90 min p.i. mit 23,1 mmol/l nahe dem Wachwert.

Der arterielle Base Excess erfährt unter Etomidate keine signifikante Änderung. Der Vorwert beträgt -1,8 mmol/l, 15 min p.i. ist er mit -2,4 mmol/l am

niedrigsten. Bis 45 min p.i. steigt er kontinuierlich an und beträgt zu diesem Zeitpunkt $-0,5 \text{ mmol/l}$. Danach fällt der BE a wieder geringgradig ab und ist bei Versuchsende $-1,6 \text{ mmol/l}$.

Der Hämatokrit sinkt unter Etomidate-Wirkung nicht signifikant von 39% im Vorwert auf 38% nach 65 min und 36,5% nach 90 min. (Vgl. Tab. 6)

Tabelle 3

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardfehler (SE) der Kreislauf-
und Atemparameter nach 20 mg/kg Etomidate
($\bar{x}_{n=6} \pm SE$)

min	Pa mean mmHg	HF $\frac{1}{\text{min}}$	AP $\frac{1}{\text{min}}$	Pa O ₂ mmHg	Pa CO ₂ mmHg	HCO ₃ ⁻ mmol/l	pH a. -log H ⁺	BE a. mmol/l
-5	65 $\pm 1,6$	261 ± 18	59 $\pm 5,9$	71,5 $\pm 7,2$	36,7 $\pm 2,4$	23,0 $\pm 2,0$	7,425 $\pm 0,022$	-1,9 $\pm 1,2$
+5	67 $\pm 1,7$	261 ± 12	55 $\pm 5,4$	75,5 $\pm 3,8$	39,2 $\pm 2,2$	23,7 $\pm 2,2$	7,407 $\pm 0,023$	-1,8 $\pm 1,2$
+15	58 $\pm 3,8$	255 ± 12	51 $\pm 4,1$	74,6 $\pm 4,6$	37,1 $\pm 2,4$	23,0 $\pm 2,1$	7,419 $\pm 0,028$	-2,4 $\pm 0,5$
+25	58 $\pm 4,4$	243 ± 15	42 $\pm 7,4$	80,1 $\pm 4,8$	36,3 $\pm 2,0$	23,2 $\pm 2,1$	7,436 $\pm 0,025$	-1,8 $\pm 0,8$
+35	55 $\pm 3,5$	246 ± 15	52 $\pm 1,2$	79,2 $\pm 6,0$	36,0 $\pm 2,2$	23,2 $\pm 2,1$	7,437 $\pm 0,021$	-1,7 $\pm 1,1$
+45	55 $\pm 4,4$	235 $\pm 9,5$	48 $\pm 0,6$	83,8 $\pm 5,5$	37,3 $\pm 2,2$	24,7 $\pm 1,9$	7,445 $\pm 0,018$	-0,5 $\pm 1,0$
+55	53 $\pm 4,0$	230 ± 13	51 $\pm 1,6$	79,8 $\pm 4,6$	37,5 $\pm 1,9$	23,8 $\pm 1,9$	7,428 $\pm 0,022$	-1,5 $\pm 0,8$
+65	58 $\pm 4,5$	238 ± 16	54 $\pm 2,0$	86,6 $\pm 3,1$	35,6 $\pm 1,7$	23,0 $\pm 1,6$	7,436 $\pm 0,028$	-1,7 $\pm 0,6$
+90	59 $\pm 2,7$	255 ± 14	54 $\pm 2,2$	87,3 $\pm 6,9$	34,6 $\pm 2,3$	23,1 $\pm 2,0$	7,449 $\pm 0,022$	-1,6 $\pm 1,0$

8c Gruppe C : 0,004 mg/kg Carfentanyl + 20 mg/kg Etomidate

5 - 8 Minuten nach der Injektion sind die Tiere somnolent, nach 10 Minuten ist der Stellreflex aufgehoben, die Meerschweinchen liegen in guter Muskelentspannung und Analgesie. Für 20 - 25 Minuten ist das Stadium der chirurgischen Toleranz gegeben. 60 Minuten nach der Injektion ist der Stellreflex wieder zu beobachten, nach weiteren 30 Minuten verhalten sich die Tiere wie vor der Injektion.

8c 1 : Kreislaufparameter (Tab.4, Abb. 1)

Die Herzfrequenz verändert sich nicht signifikant unter Carfentanyl-Etomidate-Wirkung. Vom Vorwert, der 283/min beträgt, steigt sie zunächst 5 min p.i. geringgradig auf 287/min an. Danach fällt die Herzfrequenz kontinuierlich, jedoch nicht statistisch signifikant, 45 min p.i. beträgt sie 271/min und bei Versuchsende 267/min.

Der mittlere arterielle Blutdruck erfährt ebenfalls keine signifikante Änderung. Im Vorwert beträgt er 76 mmHg und fällt 5 min p.i. auf 73 mmHg ab. Nach geringgradigem Anstieg liegt der Pa mean von der 15. min bis zur 35. min p.i. bei 75 mmHg. Zur 55. min p.i. fällt er nochmals geringgradig auf 72 mmHg und liegt dann zum Versuchsende mit 75 mmHg wieder im Bereich des Vorwertes.

8c 2 : Atemparameter und Säure - Basen - Haushalt

(Vgl. Tab.4, Abb. 2 und 3)

Die Atemfrequenz beträgt im Vorwert 69/min. Sie fällt 15 min p.i. hochsignifikant auf 51/min und

weiter hochsignifikant bis 45 min p.i. der niedrigste Wert von 36/min erreicht ist. Bis zum Versuchsende steigt die Atemfrequenz wieder bis auf 47/min an, liegt mit diesem Wert aber noch hochsignifikant unter dem Vorwert.

Pa O₂ und Pa CO₂ : Der arterielle Sauerstoffpartialdruck verändert sich unter Carfentanyl-Etomidate-Wirkung nicht signifikant. Vom Wachwert, 73 mmHg fällt er geringgradig ab und ist 25 min p.i. mit 63,6 mmHg am niedrigsten. Nach kontinuierlichem Anstieg liegt der Pa O₂ 55 min p.i. bei 78,6 mmHg und 90 min p.i. bei 85,7 mmHg.

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck beträgt im Vorwert 36,9 mmHg und steigt signifikant 15 min p.i. auf 40,8 mmHg an. Nach weiterem Anstieg liegt der Pa CO₂ 35 min p.i. mit 49,1 mmHg hochsignifikant über dem Wachwert, ebenso 45 min p.i. mit 49,4 mmHg. Danach fällt der Pa CO₂ wieder ab und ist 65 min p.i. mit 44,8 mmHg noch signifikant über dem Vorwert. Bei Versuchsende beträgt er 42,1 mmHg und liegt damit nicht signifikant über dem Wachwert.

pH a, HCO₃⁻ a, BE a : Die arterielle Wasserstoffionenkonzentration beträgt im Vorwert 7,374. Sie fällt dann kontinuierlich, bis 25 min p.i. mit 7,294 ein signifikant unter dem Wachwert liegender Wert erreicht ist. Nach weiterem Absinken wird 35 min p.i. mit 7,287 ein hochsignifikant unter dem Vorwert liegender Wert erreicht. Danach steigt der pH_a wieder an, ist aber 55 min p.i. mit 7,295 noch signifikant unter

dem Vorwert. Bis zum Versuchsende ist mit einem Wert von 7,343 die Höhe des Wachwertes beinahe wieder erreicht.

Das arterielle Bikarbonat verändert sich nicht signifikant unter Carfentanyl-Etomidate-Wirkung. Vom Wachwert, 20,5 mmol/l fällt es 5 min p.i. minimal auf 20,4 mmol/l und steigt dann kontinuierlich bis 45 min p.i. auf 22,6 mmol/l an. Danach fällt der Wert des HCO_3^- a bis zum Versuchsende auf 21,8 mmol/l und liegt damit wieder nahe dem Vorwert.

Der arterielle Base Excess ändert sich während der gesamten Versuchszeit ebenfalls nicht signifikant. Vom Vorwert, -6,8 mmol/l steigt er zur 5. min p.i. geringgradig auf -5,0 mmol/l an und fällt dann mit minimalen Schwankungen bis 55 min p.i. der niedrigste Wert von -7,1 mmol/l erreicht ist. Bis zum Versuchsende nähert sich der BE a mit -6,1 mmol/l wieder dem Vorwert.

Der Hämatokrit verändert sich nicht signifikant und fällt von 37% im Wachwert auf 35,5% nach 65 min und 34,5% bis zum Versuchsende. (Vgl Tab. 6)

Tabelle 4

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardfehler (SE) der Kreislauf- und Atemparameter nach 0,004 mg/kg Carfantanyl und 20 mg/kg Etomidate
($\bar{x}_{n=8} \pm SE$)

min	Pa mean mmHg	HF 1/min	AF 1/min	Pa O ₂ mmHg	Pa CO ₂ mmHg	HCO ₃ ⁻ mmol/l	pH a -log H ⁺	BE a mmol/l
-5	76 ±1,7	283 ±11	69 ±7,4	73,0 ±8,3	36,9 ±3,4	20,5 ±2,5	7,374 ±0,037	-6,8 ±1,4
+5	73 ±2,3	287 ±5,2	64 ±6,8	76,2 ±6,1	40,8 ±2,5	20,4 ±1,6	7,336 ±0,034	-5,0 ±1,5
+15	75 ±1,6	286 ±4,9	51 ±5,3	66,3 ±5,4	44,3 ±3,5	21,5 ±2,0	7,322 ±0,033	-6,0 ±1,0
+25	75 ±1,9	278 ±5,1	39 ±4,5	63,6 ±7,5	48,4 ±4,4	21,8 ±2,1	7,294 ±0,031	-6,0 ±1,0
+35	75 ±2,0	277 ±5,9	37 ±3,8	73,5 ±6,5	49,1 ±3,6	21,9 ±2,0	7,287 ±0,025	-5,7 ±1,1
+45	74 ±2,8	271 ±8,1	36 ±4,3	71,5 ±7,4	49,4 ±4,2	22,6 ±2,1	7,298 ±0,022	-5,6 ±1,0
+55	72 ±3,6	270 ±8,0	39 ±4,5	78,6 ±6,3	46,4 ±4,4	21,6 ±2,6	7,295 ±0,024	-7,1 ±1,4
+65	73 ±4,0	270 ±8,0	43 ±5,7	84,5 ±7,5	44,8 ±4,2	22,1 ±2,2	7,321 ±0,023	-6,4 ±1,2
+90	75 ±3,8	267 ±11	47 ±6,3	85,7 ±7,9	42,1 ±2,9	21,8 ±2,0	7,343 ±0,028	-6,1 ±1,3

Tabelle 5

Mittelwerte ($\bar{x}_{n=20}$) der Vorwerte (-5 Minuten) und Standardfehler (SE)

Kreislauf- und Atemparameter, Säure-Basen Haushalt vor der Randomisierung

min	Pa mean mm Hg	HF $\frac{1}{\text{min}}$	AF $\frac{1}{\text{min}}$	Pa O ₂ mm Hg	Pa CO ₂ mm Hg	HCO ₃ ⁻ mmol/l	pH a -log H ⁺	BE a mmol/l
-5	71 +1,5	277 +8,5	69 +3,9	77,2 +3,4	36,5 +1,7	22,6 +1,1	7,405 +0,018	-3,2 +1,0

Tabelle 6

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardfehler (SE) des Hämatokrit (%)
zu den Zeitpunkten -5, +65 und +90 Minuten

A: Carfentanyl (0,004 mg/kg) ($\bar{x}_{n=6}$)

B: Etomidate (20 mg/kg) ($\bar{x}_{n=6}$)

C: Carfentanyl (0,004 mg/kg) und Etomidate (20mg/kg) ($\bar{x}_{n=8}$)

min	A	B	C
-5	39 $\pm 2,5$	39 $\pm 1,8$	37 $\pm 2,1$
+65	37 ± 2	38 $\pm 2,2$	35,5 $\pm 2,2$
+90	35,5 $\pm 2,8$	36,5 $\pm 2,6$	34,5 $\pm 2,9$

Abb. 1 : Kreislaufparameter: Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Blutdruck (Pa mean) für die Gruppen A = Carfentanyl (---), B = Etomidate (-.-.-) und C = Carfentanyl - Etomidate (——). VW = Vorwert n = 20 (Vgl. Tab. 5)

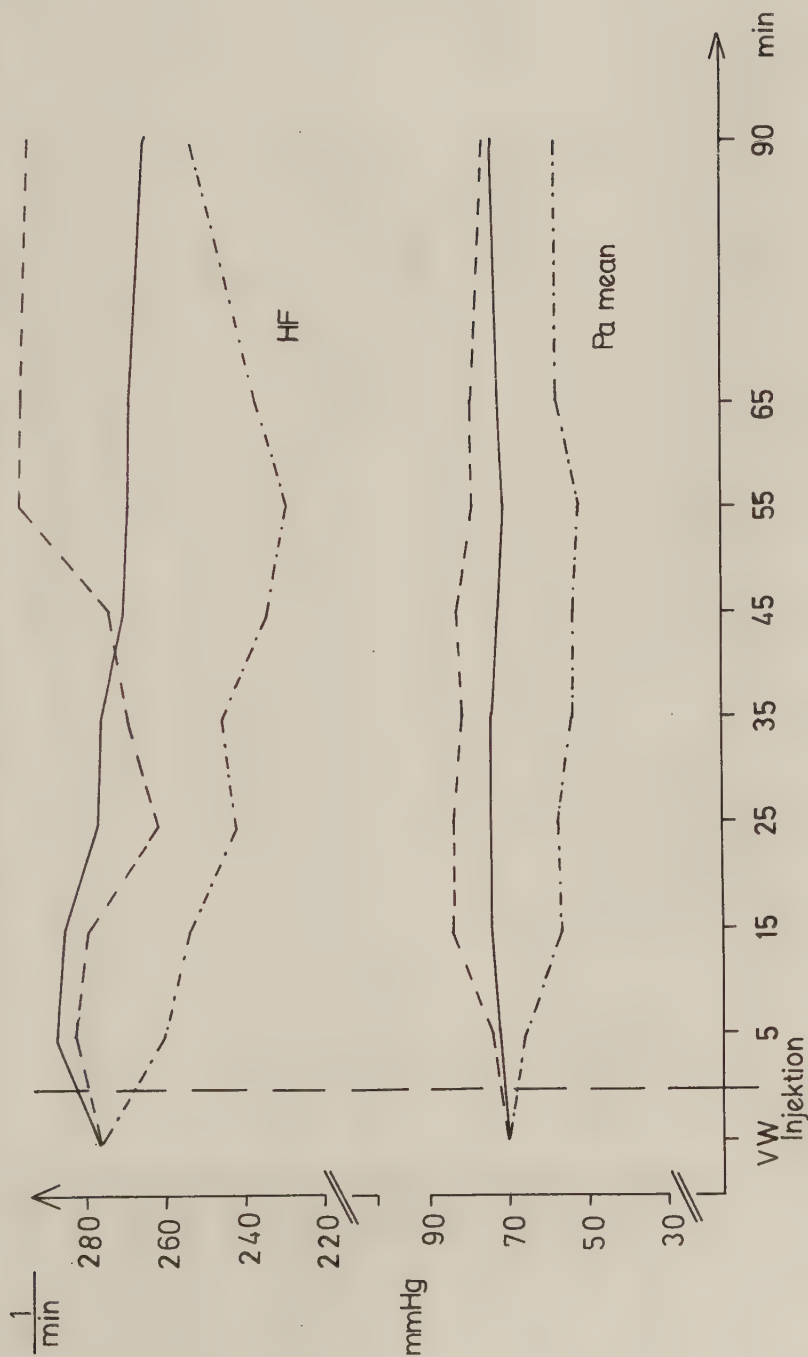


Abb. 2 : Atemparameter: Atemfrequenz (AF), arterieller Sauerstoffpartialdruck (Pa O_2) und arterieller Kohlendioxidpartialdruck (Pa CO_2) für die Gruppen A = Carfentanyl (---) und B = Etomidate (-.-.-.-) und C = Carfentanyl - Etomidate (—). VW = Vorwert n = 20 (Vgl. Tab.5)

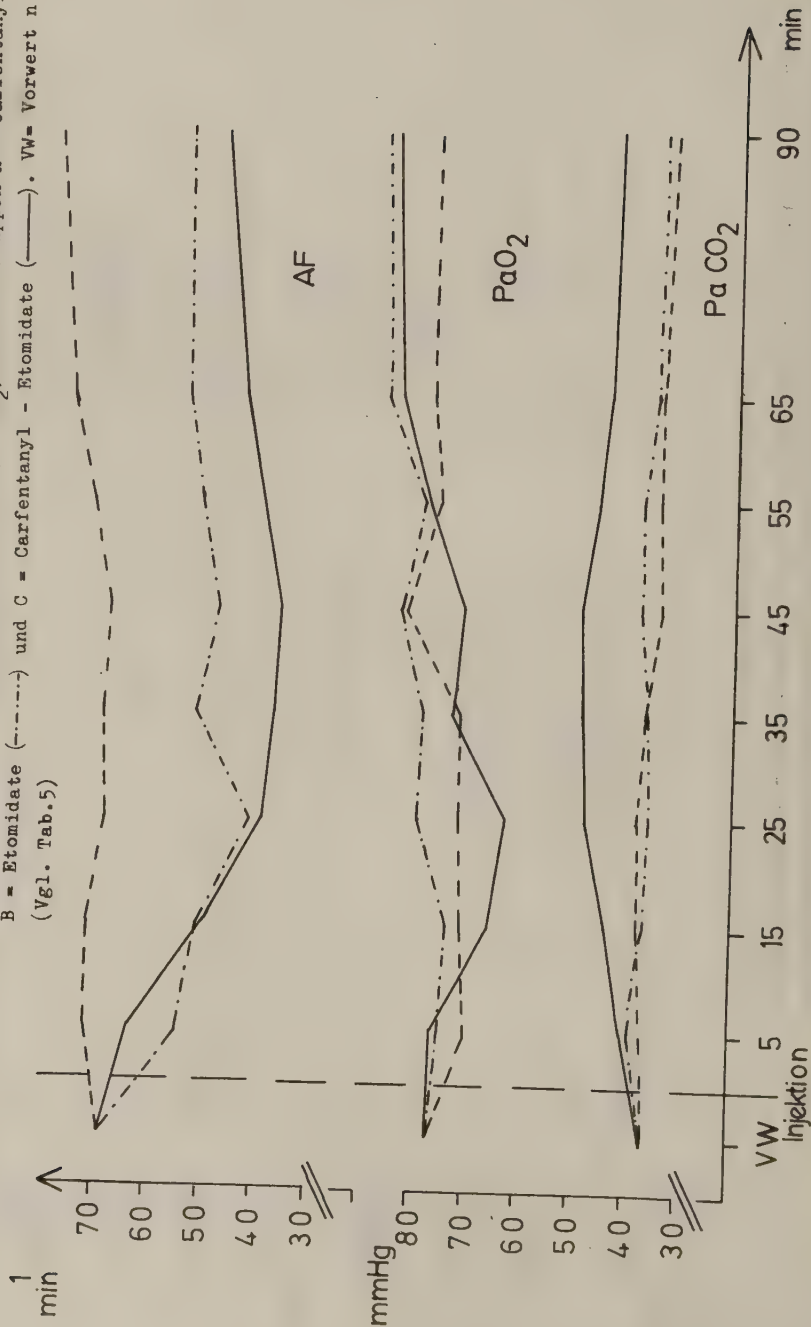
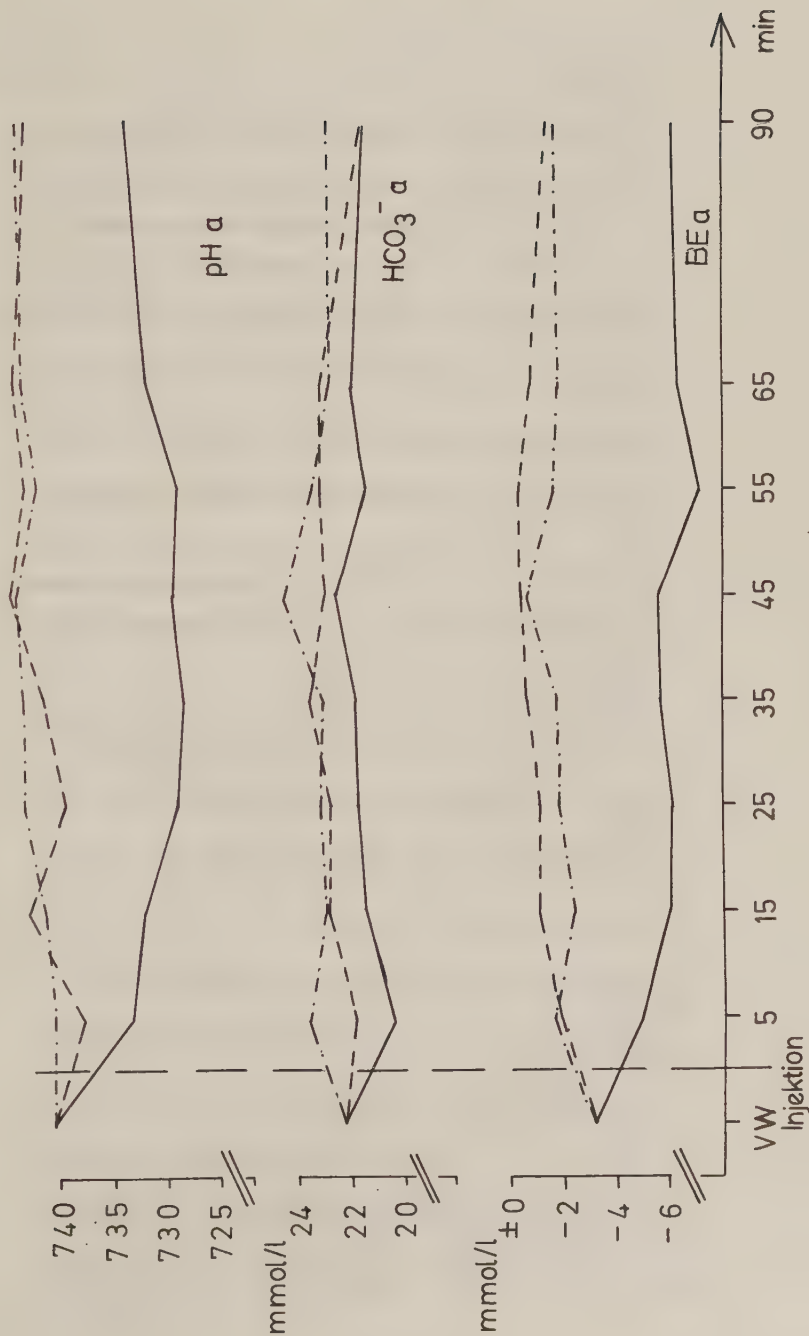


Abb. 3 : Säure - Basen - Haushalt : arterielle Wasserstoffkonzentration (pHa), arterielles Bikarbonat (HCO_3^- a) und arterieller Base Excess (BEa) für die Gruppen A = Carfentanyl (---), B = Etomidate (-.-.-) und C = Carfentanyl - Etomidate (——).
 VW = Vorwert n = 20 (Vgl. Tab. 5)



IV DISKUSSION

1. Klinik

Die ausschließliche Applikation von Carfentanyl führt beim Meerschweinchen in effektiver analgetischer Dosis nicht in dem Maße zur Ruhigstellung, wie es von Hofmeyr (29) und De Vos (59) bei Wildtieren beschrieben wird. Nach Marsboom (39) rufen Carfentanyl - Dosen, die gerade eine ausreichende Analgesie bewirken, noch nicht zwangsläufig eine Sedation hervor.

Etomidate wurde bisher bevorzugt intravenös verabreicht und in 10 mal schwächerer Dosierung beim Hund eingesetzt (14, 21).

Die Kombination von Etomidate (1 mg/kg) mit Fentanyl (0,005 mg/kg) führt für 5 - 8 Minuten zu chirurgischer Toleranz (14).

Die Kombination von Carfentanyl und Etomidate wurde von Scholz (49) für die Ratte verwendet. Dabei wurde das gleiche Verhältnis der Lösung gewählt, wie es in der vorliegenden Arbeit eingesetzt wird, d.h., es werden 10 mg Etomidate - Sulfat - Pulver in 1 ml Carfentanyllösung (0,002 mg) gelöst. Bei praktischer Anwendung bewährte sich diese Anaesthesiemethode bei der Ratte besser als die Kombination von Ketamin und Xylazin und wurde bevorzugt eingesetzt (1, 2, 58).

Als Vorteil der hier ausgearbeiteten Anaesthesiemethode für das Meerschweinchen ist die im Vergleich zu anderen Injektionsnarkosen kurze Gesamtschlafdauer von maximal 60 Minuten, bei einer chirurgischen Toleranz - Zeit von 20 - 25 Minuten. Die Tiere erholen

sich rasch und es kommt nicht zu der bei langer Nar-
kosedauer für kleine Individuen gefährlichen Auskühlung.

Die fehlende Histamin - Ausschüttung unter Etomidate (10)
und die rasch ablaufende Hydrolyse im Serum und in der
Leber (35) wirken sich günstig auf die Sicherheits-
breite (bei der Ratte: $ED_{50}/LD_{50} = 26,0$ (31)) aus.

Die hohe Sicherheitsbreite von Etomidate läßt aller-
dings keinen Schluß auf die Sicherheitsbreite der Kom-
bination Carfentanyl - Etomidate zu.

Nach Marsboom (39) steht die Sicherheitsbreite eines
Analgetikums in direktem Zusammenhang mit seiner Potenz,
das bedeutet, je potenter ein Analgetikum ist, desto
höher ist seine Sicherheitsbreite. Wenn man diese Tat-
sache zugrunde legt und Carfentanyl mit Fentanyl ver-
gleicht, ergibt sich folgende Überlegung: Der Thera-
peutische Index von Fentanyl beträgt für den Hund 775
(17), Carfentanyl zeigt 20 mal stärkere analgetische
Wirkung als Fentanyl (49), das bedeutet, daß die Sicher-
heitsbreite von Carfentanyl noch deutlich größer als
775 sein müßte.

2. Atmung

Bei einer Dosierung, die um ein Viertel unter der
für Meerschweinchen lag, wurden bei der Ratte ausge-
prägte Atemdepressionen beobachtet, die 30 Minuten
nach der Injektion eintraten, aber keine assistierte
Beatmung erforderten (49).

Die bei der Ratte beobachtete deutliche Atemde-
pression ist beim Meerschweinchen nicht in vergleich-
barem Maße festzustellen.

Carfentanyl allein ruft beim Meerschweinchen keine statistisch signifikante Atemfrequenzverlangsamung hervor. Dennoch entspricht diese geringgradige Atemfrequenzverlangsamung 25 Minuten nach der Injektion einer leichten Atemdepression, wie der signifikante Abfall des Pa O_2 und der nicht signifikante Anstieg des Pa CO_2 nach 35 Minuten zeigen. Zum gleichen Zeitpunkt ist ein Absinken des pH a und des BE a und ein geringgradiger Anstieg des $\text{HCO}_3^- \text{a}$ zu beobachten, was jedoch noch nicht als respiratorische Acidose zu betrachten ist.

Etomidate allein bewirkt ebenfalls eine statistisch nicht signifikante Atemfrequenzverlangsamung. Diese beobachtete geringgradige Atemfrequenzverlangsamung 25 Minuten nach der Injektion ist offensichtlich mit einer Vertiefung der Atmung verbunden, der Pa O_2 steigt zu diesem Zeitpunkt und der Pa CO_2 fällt geringgradig ab. Beide Werte verändern sich nicht signifikant. Der gleiche Effekt wird von Scholz (49) bei der Ratte beobachtet. pH a und BE a verändern sich nicht signifikant, es ist ein geringgradiges Absinken des BE a 45 Minuten nach der Injektion und ein signifikanter Anstieg des $\text{HCO}_3^- \text{a}$ 55 Minuten nach der Injektion zu beobachten. Die günstigen Ergebnisse der untersuchten Atemparameter sind vergleichbar den Feststellungen, die Doenicke et al. (9, 12) beim Menschen machten.

Die Kombination von Carfentanyl und Etomidate ruft eine hochsignifikante Atemfrequenzverlangsamung 25 Minuten nach der Injektion hervor, gleichzeitig fällt

der Pa O_2 statistisch nicht signifikant ab und der Pa CO_2 steigt 25 Minuten nach der Injektion signifikant und 35 Minuten nach der Injektion hochsignifikant an. Die Atemfrequenzverlangsamung ist also Ausdruck einer Atemdepression, die eine leichte respiratorische Acidose nach sich zieht, wie das hochsignifikante Absinken des pH a 35 Minuten nach der Injektion und das statistisch nicht signifikante Absinken des BE a zum selben Zeitpunkt zeigen. HCO_3^- a verändert sich nicht signifikant, steigt aber 45 Minuten nach der Injektion geringgradig an.

3. Kreislauf

Die Kreislaufparameter Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck werden unter Carfentanyl-Wirkung hochsignifikant verändert: Die Herzfrequenz ist 25 Minuten nach der Injektion hochsignifikant verlangsamt, steigt jedoch nach 45 Minuten bis zum Versuchsende über den Wachwert hinaus an, während der Pa mean 25 Minuten nach der Injektion hochsignifikant ansteigt. Dieses Phänomen könnte mit einer Erhöhung des peripheren Widerstandes erklärt werden. Der Anstieg der Herzfrequenz, deren Werte 55 Minuten nach der Injektion über dem Vorwert liegen, kann auf das jetzt völlige Fehlen einer sedativen Wirkung von Carfentanyl zurückgeführt werden und Ausdruck von Aufregung sein, wie es auch die Atemfrequenzbeschleunigung andeutet.

Unter Etomidate-Wirkung fällt der mittlere arterielle Blutdruck 35 Minuten nach der Injektion statistisch signifikant, die Herzfrequenz verlangsamt sich nicht

- 44 -

signifikant. Bis zum Versuchsende steigen beide Werte wieder kontinuierlich an und sind 90 Minuten nach der Injektion nahe den Wachwerten. Die günstigen Herz-Kreislaufeigenschaften von Etomidate wurden von verschiedenen Autoren schon beim Menschen beobachtet (9, 12, 23, 24, 36).

Bei der Kombination von Carfentanyl und Etomidate erfahren die Kreislaufparameter keine statistisch signifikante Änderung. Man kann von einer positiven gegenseitigen Ergänzung der beiden Pharmaka sprechen. Der mittlere arterielle Blutdruck fällt 5 Minuten nach der Injektion nur geringgradig und verhält sich während der gesamten Versuchszeit relativ konstant, mit leichtem Anstieg nach 65 Minuten. Die Herzfrequenz steigt geringgradig 15 Minuten nach der Injektion an und sinkt dann kontinuierlich nicht signifikant. Vergleichbar günstige Herz-Kreislauf-Eigenschaften der Kombination Carfentanyl-Etomidate werden bei der Ratte (49) und beim Hund (21) beschrieben.

Das Absinken des Hämatokrit in allen drei Versuchsgruppen dürfte mit der Entnahme der für das Meerschweinchen erheblichen Blutmenge von 4,5 - 5,0 ml je Versuch begründet werden können. Nach Rummel (46) dürfen einem Meerschweinchen von 600 - 800 Gramm Körpergewicht maximal 10 ml Blut entnommen werden, wenn das Tier überleben soll.

4. Kritische Betrachtung

Die gewählte Injektionslösung hat einen pH-Wert von 3,03. Daß es dadurch bei den Tieren zu Muskel-

degenerationen kommt, die jedoch reversibel sind, hat Marsboom (39) nachgewiesen. Der naheliegende Vorschlag, anstatt Etomidate-Sulfat (R 26490) die Etomidate-Base (R 16659) zu verwenden, erwies sich als unbrauchbar, da die im Handel befindliche Etomidate-Base-Lösung, Hypnomidate^R (Janssen) mit 2 mg/ml zu schwach konzentriert ist und für das Meerschweinchen zu große Mengen (10 ml/kg) injiziert werden müßten. Eine Erhöhung der Konzentration der Etomidate-Base war wegen der schweren Löslichkeit in Wasser und leichten Löslichkeit nur in organischen und anorganischen Säuren nicht sinnvoll. Etomidate-Sulfat-Pulver (R 26490) dagegen ist leicht wasserlöslich und daher in hoher Konzentration in die Carfentanyl-Lösung einzubringen.

Der Überlegung, die Carfentanyl-Etomidate-Lösung intraperitoneal zu applizieren, widersprechen Untersuchungsergebnisse von Niemegeers (44), bei denen in Zusammenhang mit einem Schmerztest bei der Ratte festgestellt wurde, daß die intraperitoneale Injektion von Substanzen mit niedrigem pH-Wert (Essigsäure pH-Wert: 2,77) äußerst schmerzhaft sind. Es wurde daher Etomidate-Sulfat-Pulver (R 26490) in Carfentanyl-Lösung (R 33799) gelöst und die für kleine Tiere vertretbare Menge von 2 ml/kg intramuskulär injiziert. Da auch die intramuskuläre Injektion einer Substanz mit niedrigem pH-Wert schmerzhaft ist, erscheint die Beimischung eines Lokalanaesthetikums empfehlenswert.

Für die statistische Streuung, vor allem der Vor-

werte in den einzelnen Gruppen, sind eventuell die nicht konstanten Umweltbedingungen, wie Temperatur im Labor und Klimaeinflüsse, sowie die individuelle Reaktion der einzelnen Tiere gegenüber fremder Umgebung verantwortlich. Es ist beim Meerschweinchen kaum möglich, echte Ruhewerte zu erstellen, da jede Manipulation am Tier, die ungewohnte Umgebung und das Sitzen in einem engen Käfig zwangsläufig Unruhe und Aufregung hervorrufen.

5. Praktische Anwendung

Die Carfentanyl-Etomidate-Narkose beim Meerschweinchen wurde mittlerweile als Einleitungsnarkose für die Erprobung eines einfachen Beatmungssystems nach Tracheotomie eingesetzt (43).

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Anaesthesiemethode hat außerdem in über 300 Fällen klinische Anwendung gefunden. Von Baumann et al. (4, 5) wurden unter Carfentanyl-Etomidate-Narkose nach Thoracotomie Myokard-Infarkte gesetzt. Es traten keine narkosebedingten Todesfälle auf und die Meerschweinchen erholten sich zufriedenstellend.

V ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden Einflüsse des kurz- wirkenden Analgetikums Carfentanyl (R 33799) und des kurzwirkenden Hypnotikums Etomidate (R 26490) auf Herz- Kreislauf und Atmung beim Meerschweinchen untersucht und dargestellt. Es werden in drei Versuchsgruppen die beiden Pharmaka einzeln und kombiniert miteinander ge- prüft. Bei einer Dosierung von 0,004 mg/kg Carfentanyl und 20 mg/kg Etomidate werden zu den Zeitpunkten -5 (Vor- wert), +5, +15, +25, +35, +45, +55, +65 und 90 Minuten Kreislauf- und Atemparameter gemessen und ausgewertet. Gleichzeitig werden klinische Reaktionen beobachtet und zur Auswertung herangezogen.

Die Kombination von Carfentanyl und Etomidate führt in einer Dosierung von 0,004 mg/kg Carfentanyl und 20 mg/kg Etomidate für 20 - 25 Minuten in guter Sedation, Muskelentspannung und Analgesie zu chirurgischer Toleranz. Während dieser Zeit kommt es zu einer deutlichen Atem- depression und metabolischen Acidose, wogegen Herzfrequenz und Blutdruck nicht signifikant beeinflusst werden.

Die Carfentanyl-Etomidate-Narkose findet mit guten Ergebnissen klinische Anwendung (4, 5, 43) und ist als für das Meerschweinchen sichere und zuverlässige Anaesthe- siemethode zu betrachten. Die exzitationsfreie und re- lativ kurze Aufwachphase (60 Minuten nach der Injektion sitzen die Tiere) und die günstigen Herz-Kreislauf- Eigenschaften sind als Vorteile im Vergleich zu anderen Injektionsnarkosen beim Meerschweinchen zu sehen.

VI SUMMARY

The effects of Carfentanyl (R 33799), a short-acting analgesic, and Etomidate (R 26490), a short-acting hypnotic agent, on circulatory and respiratory variables in guinea-pigs were tested. In three groups the two agents were investigated isolated and combined. At the dosage of 0,004 mg/kg Carfentanyl and 20 mg/kg Etomidate circulatory and respiratory variables were measured and evaluated at -5, +5, +15, +25, +35, +45, +55, +65 and +90 minutes. At the same time clinical reactions were observed and included.

The combination of Carfentanyl and Etomidate in a dosage of 0,004 mg/kg Carfentanyl and 20 mg/kg Etomidate causes good sedation, relaxation and analgesia for surgical procedures of about 20 - 25 minutes. During this time significant respiratory depression and metabolic acidosis develop, whereas heart-rate and mean arterial pressure are not significantly affected.

Carfentanyl-Etomidate-narcosis is used with good results (4, 5, 43) and is to be considered as a safe and reliable method of anaesthesia in guinea pigs. The short waking time without convulsions (60 minutes after the injection the animals are sitting) and the good cardiac and circulatory qualities are to be considered as advantages in comparison to other injection-anaesthesia-methods in guinea pigs.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Ascherl R. Zur Wundheilung am Colon nach prae-operativer Bestrahlung. -Experimentelle Untersuchungen an der Ratte.-
Heidecke C.D.
Wriedt-Lübbe I.
Rothe M.
Birk M. Vortrag, ESSES in Garmisch-Partenkirchen (1981)
Schnapka G.
Blümel G.
Messerschmidt O.

2. Ascherl R. Experimentelle Untersuchungen der Belastbarkeit von Enterotomie- und Laparatomiewunden nach intraabdominaler Applikation einer fibrinolytischen Substanz.
Blümel G.
Wriedt-Lübbe I.
Rothe M.
Birk M.
Steinberger A. Vortrag, 21. Tagung der Österr. Ges. f. Chirurgie
Petrowicz O. (1981)
Wendt P.

3. Baiker-Heberlein M. Investigations on the Site of the Central Nervous Action of the Short-Acting Hypnotic Agent R-(+)-Ethyl-1-(α -Methyl-Benzyl) Immidazole-5-Carboxylate (Etomidate) in Cats.
Kenins P.
Kikillus H.
Meinck H.M.
Schomburg E.D.
Anaesthesist 28, 78 (1979)

4. Baumann G. Sarcolemmal alterations and myocardial contractile force development in the nonischemic myocardium after experimental myocardium after experimental myocardial infarction in the guinea pig.
Rieß G.
Erhardt W.
Neumann G.
Felix S.
Blümel G.
Blömer H.
Z. Kardiologie 69, 209 (1980)

5. Baumann G. Impaired beta-adrenergic stimulation in the uninvolved ventricle post-acute myocardial infarction: Reversible defect due to excessive circulating catecholamine induces decline in number and affinity of beta-receptors.
Rieß G.
Erhardt W.
Felix S.
Ludwig L.
Blümel G.
Blömer H.
Am. Heart J. 101, im Druck (1981)

6. Brückner J.B. Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den Kreislauf des Menschen.
Gethmann J.W.
Patschke D.
Tarnow J. Anaesthesist 23, 322
Weymar A. (1974)

7. Cannel H. Pentobarbitone Sodium Anaesthesia for oral and immunological procedures in the guinea pig.
Laboratory Animals 6, 55 (1972)

8. Croft Ph. J. An Introduction to the Anaesthesia of Laboratory animals.

Univ. Fed. Animal Welf. 2, 30 London
(1964)

9. Doenicke A. Blutgasanalyse (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika.
Wagner E.
Beetz K.H.

Anaesthesist 22, 353
(1973)

10. Doenicke A. Histamine release after intravenous application of short-acting hypnotics: A comparison of Etomidate, Althesin (CT 1341) and Propanidid.
Lorenz W.
Beigl R.
Bezecny H.
Kalmar L.
Praetorius B.
Uhlig G.

Brit. J. Anaesth. 45, 1097
(1973)

11. Doenicke A. Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnotikum.
Kugler J.
Penzel G.
Laub M.
Killian J.
Kalmar L.
Bezecny H.

Anaesthesist 22, 357
(1973)

12. Doenicke A. Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika, Etomidate, Propanidid, Methohexital.
Gabanly D.
Lemcke H.
Schürk-Bulich M.

Anaesthesist 23, 108
(1974)

13. Downing J.W. Etomidate for induction of anaesthesia at caesarean section: Comparison with Thiopentone.
Buley R.J.R.
Brock-Utne J.G.
Houlton P.C.

Brit. J. Anaesth. 51, 135
(1979)

14. Erhardt W. Die Kombination von Etomidate und Fentanyl als Kurz- und Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen Medizin.
Neumann G.
Pfeiffer U.
Birk M.
Blümel G.

Anaesthesist 27, 228
(1978)

15. Erhardt W. Anaesthesiologische Erfahrungen in der experimentellen Chirurgie.
Wriedt-Lübbe I.
Schmeller M.
Neumann G.
Pfeiffer Ch.
Pfeiffer U.
Tölle W.
Blümel G.

Anaesthesist 28, 359
(1979)

16. Erhardt W. Anaesthesie mit Carfentanyl und Etomidate
Scholz C. bei der Ratte.
Neumann G.
Kraft W. GV - Solas, Lausanne
Blümel G. (1980)
17. Franklin I. Clinical Use of a Combination of Fentanyl
Reid J. and Droperidol in Dogs.

Vet. Med. Small Animal Clinician. 60, 927
(1965)
18. Ghoneim M.M. Hydrolysis of Etomidate.
van Hamme M.J.

Anaesthesiology 50, 227
(1979)
19. Götz E. Wirkungen von Fentanyl, Droperidol und
Etomidate auf Sauerstoffverbrauch und Gluco-
neogenese in der isolierten perfundierten
Leber.

Anaesthesist 23, 331
(1974)
20. Green C.J. Neuroleptanalgesic Drug Combinations in
the Anaesthetic Management of Small Labora-
tory Animals.

Laboratory Animals 9, 161
(1975)
21. Hamp W. Anaesthesie beim Hund mit Dehydrobenzperidol
und Carfentanyl-Etomidate.

Med. Vet. Diss. In Vorbereitung
22. Hebestedt A. Anaesthesiemethoden bei der Maus.

Med. Vet. Diss. In Vorbereitung
23. Hempelmann G. Die Beeinflussung der Blutgase und Hämö-
Hempelmann W. dynamik durch Etomidate bei myokardial
Piepenbrock S. vorgeschädigten Patienten.
Oster W.
Karliczek G. Anaesthesist 23, 423
(1974)
24. Hempelmann G. Kombination von Etomidate und Fentanyl.
Seitz W. Ein Beitrag zur Hämodynamik, Inotropie,
Piepenbrock S. myokardialen Sauerstoffverbrauch und
selektiver Gefäßwirkung.

Anaesthesist 26, 231
(1977)

25. Heycants J.P. The distribution, metabolism and excretion of Etomidate in the rat. Comparative pharmacogenetic study of the two optical isomers of Etomidate.

Janssen Res. Prod. Inf. Serv. Section 11 (1974)
26. Heycants J.P. Distribution, Metabolism and Excretion of Etomidate, a short-acting hypnotic drug in the rat. Comparative Study of (R)-(+) and (S)-(-)-Etomidate.
Meuldermans W.E.G.
Michiels L.J.M.
Lewi P.J.
Janssen P.A.J.

Arch. Int. Pharmacodyn. 216, 113 (1975)
27. Hoar R.M. Anaesthesia in the guinea pig.

Fed. Proc. 28, 1517 (1969)
28. Höhne E. Hypnorm in der Kleintierpraxis

Tierärztl. Umschau 7, 351 (1975)
29. Hofmeyr J.M. The Introduction of R 33799 in Game Immobilisation Procedures

Report to Janssen Pharmaceutica (1977)
30. Jagenau A.H.M. Cardiovascular effects of the intra-venously injected short-acting hypnotics Etomidate, Methohexital and Propanidid in unanaesthetized dogs.
Xhonneux R.
Renemann R.S.

Janssen Res. Prod. Inf. Serv. Section 11 (1973)
31. Janssen P.A.J. Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(~~k~~-methyl-benzyl) Imidazole-5-carboxylate (R 16659), a potent Short-Acting and relatively Atoxic Intravenous Hypnotic Agent in Rats.
Niemegeers C.J.E.
Schellekens K.H.L.
Lenaerts F.M.

Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 21, 1234 (1971)
32. Janssen P.A.J. Etomidate, a Potent Non-Barbiturate Hypnotic, Intravenous Etomidate in Mice, Rats, Guinea-Pigs, Rabbits and Dogs.
Niemegeers C.J.E.
Marsboom R.P.H.

Arch. Int. Pharmacodyn. et Ther. 214, 92 (1975)
33. Janssen Pharmaceutica: Carfentanyl (R 33799) Chemical Quality Control, First Analytical Data

Janssen Pharmaceutica 10 (1976)

34. Jung S. Zucht und Haltung der wichtigsten
Laboratoriumsversuchstiere

G. Fischer-Verlag, Jena
(1958)
35. Kay B. A dose- response relationship for Eto-
midate with some observation on cumulation.

Brit. J. Anaesth. 48, 213
(1976)
36. Kettler D. Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoff-
Sonntag H. bedarf und Sauerstoffversorgung des mensch-
Donath U. lichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit
Regensburger D. Etomidate.
Schenk H.D.

Anaesthesist 23, 116
(1974)
37. Lehmann Ch. Das Ultrakurznarkotikum Methohexital.

Anaesth. und Res. Springer, Berlin
(1972)
38. Love J.A. Use of Fentanyl and Droperidol in Guinea
Pigs, Lemmings, Ground Squirrels and Cats.

J.A.V.M.A. 157, 675
(1970)
39. Marsboom R.P.H. Persönl. Mitteilung
(1981)
40. Mayr A. Protokoll über die Prüfung von "Ketanest"
im Hinblick auf seinen Einsatz bei der
Narkose kleiner Labortiere im virologischen
Versuch.

Report to Parke Davis
(1970)
41. Merckenschlager M. Schmerzausschaltung bei Laboratoriums-
Hiller H.H. tieren.

Berl. - Münch. Tierärztl. Wochenschr. 88,289
(1975)
42. Morgan M. Respiratory Effects of Etomidate.
Lumley J.
Whitwam J.G. Brit. J. Anaesth. 49, 233
(1977)
43. Neumann G. A New Highly Potent and Short-Acting Anal-
Erhardt W. gesic, Carfentanyl (R 33799) in Combination
Oberhuber B. with the Hypnotic Agent Etomidate (R 26490),
Fritsch R. as a Method of Anaesthesia in Guinea-Pig.
Blümel G.

Res. Exp. Med. 177, 135 Berlin
(1980)

63. Weymar A. Tierexperimentelle Untersuchungen zur
Eigenheer F. Wirkung von Etomidate (R 26490-Sulfat)
Gethmann J.W. auf den Kreislauf und die myokardiale
Reinecke A. Sauerstoffversorgung.
Patschke D.
Tarnow J. Anaesthesist 23, 150
Brückner J.B. (1974)
64. Khonneux R. The electrophysiological effects of
Carmeliet E. Etomidate (R 26490) a new, short-acting
Reneman R.S. Hypnotic, in various cardiac tissues.

Exc. Med. Int. Congr.S. 347, 157
(1974)
65. Yelnoski J. A Preliminary Report on the Use of a Combi-
Field W.E. nation of Droperidol and Fentanyl Citrate
in Veterinary Medicine.

Am. J. Vet. Res. 25, 1751
(1964)

Herrn Prof. Dr.med.vet. Dr.h.c. H. Schebitz möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas und für die freundliche fachliche Beratung danken.

Herrn Prof. Dr.med. G. Blümel, Direktor des Institutes für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes und der erforderlichen Geräte sowie für die gern gegebenen Ratschläge.

Besonders herzlich danke ich Herrn Dr. W. Erhardt, der mich bei der Erstellung der Arbeit sehr unterstützt hat und mir mit großer fachlicher und organisatorischer Erfahrung jederzeit wertvolle Hilfe war.

Herrn G. Neumann danke ich sehr für seine Hilfe bei der Durchführung der experimentellen Untersuchungen.

Herrn G. Aschenbrenner danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung .

Schließlich möchte ich der Fa. Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien, für die zur Verfügung gestellten Medikamente danken.

C U R R I C U L U M V I T A E

Am 24. Oktober 1953 wurde ich, Bernadette Oberhuber, als zweites Kind des Studienrates Max Oberhuber und seiner Ehefrau Ida, geborene Striebel, in Wolkersdorf, Kreis Traunstein, geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Obersasbach und trat im April 1964 in das altsprachliche Gymnasium der Heimschule Lender in Sasbach ein. Dort bestand ich 1972 die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich an der Justus-Liebig-Universität in Giessen Tiermedizin zu studieren.

Nach dem Physikum wechselte ich zum Wintersemester 1974/75 an die Ludwig-Maximilian-Universität München und schloß dort das Studium im Juni 1978 mit dem Staatsexamen ab.

Seit Juli 1978 bin ich in einer Kleintierpraxis als Assistentin angestellt.

Anfang 1979 begann ich mit der vorliegenden Dissertation.

